



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Abordagem da via aérea da criança na urgência no contexto de reação alérgica

Inês Moreira Vaz

Maio'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Abordagem da via aérea da criança na urgência no contexto de reação alérgica

Inês Moreira Vaz

Dr. César Fonte Silva

Maio'2020

Resumo

Anafilaxia é uma reação alérgica sistêmica grave, de início súbito, associada a risco de mortalidade. O angioedema é definido como um edema subcutâneo e submucoso, circunscrito e não inflamatório secundário à acumulação de substâncias vasoativas.

Os alergénios alimentares foram identificados como os precipitantes mais comuns na anafilaxia. No angioedema, a informação é mais dispersa, acreditando-se que infeções diferentes possam ser as principais implicadas.

Para ambas as entidades o diagnóstico deve ser clínico: na anafilaxia alterações nos níveis de histamina e triptase ainda não dão segurança diagnóstica; no angioedema, a janela temporal necessária à rápida gestão do doente não permite aguardar resultados laboratoriais. A fibroscopia poderá ser necessária na avaliação da extensão do edema na via aérea, não existindo evidência da utilidade de outros meios complementares.

A primeira linha da terapêutica médica é sempre epinefrina. Terapêuticas adjuvantes não devem ser usadas como substitutos. Perante o comprometimento grave da via aérea, a intubação endotraqueal vígil por videolaringoscopia é o método de eleição. Outros mecanismos podem ser usados, com utilidade temporária.

Qualquer doente com episódio anafilático e/ou angioedema deve ficar em observação até resolução do quadro. Porém, a identificação de fatores de risco para severidade e recorrência sintomatológicas permite adequar a gestão terapêutica, o tempo de observação e, alta clínica. A todos os doentes devem ser prescritos 2 dispositivos de epinefrina e, marcada consulta de imunoalergologia para estudo da doença a longo prazo.

Palavras-Chave: anafilaxia na criança, angioedema na criança, abordagem da anafilaxia, abordagem da via aérea no angioedema

Abstract

Anaphylaxis is a severe, sudden-onset, systemic allergic reaction associated with risk of mortality. Angioedema is defined as a subcutaneous and submucosal oedema, circumscribed and non-inflammatory due to the accumulation of vasoactive substances.

Food allergens have been identified as the most common precipitants in anaphylaxis. In angioedema, data is more dispersed, although there is evidence different infections may be the main involved.

For both entities diagnosis must be clinical: in anaphylaxis histamine and tryptase levels still do not give diagnostic certainty; in angioedema, the time window required for rapid patient management can't include waiting for laboratory test results. Fibroscopy may be useful to assess the extent of airway oedema, with no evidence of the worth in using other complementary tests.

First line of medical treatment must be epinephrine. Adjuvant medications have no role as substitute therapy. With a severe airway compromise, the gold standard is an awake nasopharyngeal intubation. Other mechanical techniques may act as a temporary measure.

Any patient experiencing an anaphylactic reaction and/or angioedema must be kept under observation until complete resolution of the episode. However, risk factors identification for severity and recurrence of symptoms allows to adjust therapeutic management, observation time and, timing for clinical discharge. All the patients should be discharged with two epinephrine auto-injectors kit and an immunoallergology consultation should be scheduled for the long-term care.

Keywords: children anaphylaxis, children angioedema, anaphylaxis management, airway management in angioedema

Índice

Lista de Abreviaturas.....	4
Introdução.....	5
Anafilaxia	6
Definição e epidemiologia.....	6
Fisiopatologia	6
Fatores precipitantes	7
Abordagem diagnóstica	7
Abordagem terapêutica.....	9
Fatores de risco para severidade de sintomas e reações bifásicas	11
Período de observação e alta hospitalar	13
Angioedema.....	15
Definição e classificação	15
Epidemiologia	17
Precipitantes	18
Fatores de risco para severidade e duração do angioedema	18
Abordagem diagnóstica	20
Abordagem terapêutica.....	26
Alta hospitalar	29
Seguimento em consulta.....	31
Conclusão	32
Agradecimentos	33
Bibliografia.....	34

Lista de Abreviaturas

BiPAP – *Bilevel Positive Airway Pressure*

C1-INH – *C1 inhibitor*

CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*

EUA – Estados Unidos da América

HAE – *Hereditary Angioedema*

ICD-9-CM – *International Classification of Diseases-9- Clinical Modification*

Ig-E – Imunoglobulina E

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina II

IV – Intravenoso

NIAID – *National Institute of Allergy, Immunology and Infectious Diseases*

PAF – *Platelet-activating factor*

SU – Serviço de Urgência

Introdução

A Organização Mundial de Saúde estima que as doenças de hipersensibilidade afetem cerca de 30% a 40% da população mundial, sendo que a sua complexidade continua a aumentar consideravelmente. Também em Portugal, estima-se que cerca de 2 milhões de pessoas sofram de algum tipo de patologia alérgica.

Sendo este um grupo patológico com um impacto epidemiológico, social e, pessoal, com estas dimensões, fica, assim, justificada a sua pertinência.

Associando uma questão de tamanho interesse global com o interesse nas áreas de urgência/emergência, intervenção, aplicados à população pediátrica, em conjunto com o Prof. Dr. Óscar Dias, criámos um tema implicado em diversas áreas da medicina atual.

O artigo vai focar-se em duas entidades alérgicas – anafilaxia e angioedema – muito interligadas e, que podem ocorrer em concomitância, sendo ambas de extrema relevância na progressão clínica da criança com episódio alérgico.

O principal objetivo é rever e perceber como é feita, atualmente, a abordagem destes doentes, essencialmente no serviço de urgência perante a crise, mas também no seguimento em consulta. Isto implica a abordagem à gestão diagnóstica (etiológica e de extensão da reação), à terapêutica médica e interventiva e, aos critérios de severidade clínica que distingam entre possibilidade de recorrência dos sintomas ou de segurança na alta hospitalar. Sendo ainda feita uma breve referência à epidemiologia e fisiopatologia para contextualização.

Definição e epidemiologia

Anafilaxia é uma reação alérgica sistémica grave, de início súbito que, no extremo, pode levar à morte.^[1-4]

A evidência atual indica uma prevalência de anafilaxia estimada em 2% da população mundial e, que tem vindo a aumentar nas últimas décadas, especialmente na população infantil.^[2-4] Estudos recentes demonstraram que, nos Estados Unidos, as admissões no serviço de urgência por crianças com anafilaxia duplicaram entre 2009 e 2013.^[2,5,6] Sendo esta patologia responsável por cerca de 2800 hospitalizações pediátricas anuais.^[6]

Na Europa, os registos demonstram que cerca de um quarto dos casos de anafilaxia ocorrem em menores de 18 anos.^[1]

Em Portugal, segundo um estudo de 2019, devido à ausência de registos adequados, não é, ainda, possível calcular a verdadeira prevalência da doença.^[7]

Segundo um artigo consensual de 2020, a taxa de mortalidade associada à anafilaxia situa-se entre os 0,25%-0,33% de todas as entradas nos serviços de urgência.^[1]

Fisiopatologia

A anafilaxia e o angioedema alérgico resultam de uma reação de hipersensibilidade tipo 1, na qual a imunoglobulina E promove a ativação e desgranulação de mastócitos e basófilos.^[4,8-10] Sendo os recetores H1 e H2 da histamina os principais responsáveis pelo transudado que leva ao angioedema.^[8] Esta reação imune é desencadeada por uma sensibilização prévia para determinados alérgenos precipitantes.^[4,8,9]

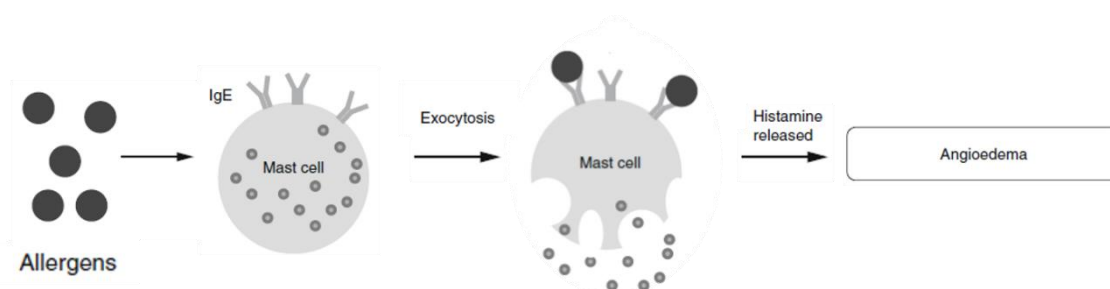


Figura 1 Via responsável pelo angioedema histamínico. Retirado de Bernstein, J. A., Cremonesi, P., Hoffmann, T. K., e Hollingsworth, J. (2017). Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *International journal of emergency medicine*, 10(1),15. PMID: 28405953

Fatores precipitantes

Segundo dois estudos retrospectivos e um artigo de revisão, o fator precipitante mais comum na população infantil são os alergénios alimentares, em cerca de 71% dos casos.^[3,6,11] Houser *et al.*, identificou o amendoim como principal envolvido, seguido de outros frutos secos e fruta.^[3] Corroborado pelo estudo de Michelson *et al.*, no qual 21,7% das crianças incluídas tinham amendoim como precipitante do episódio.^[6] Estima-se que 1 em cada 50 crianças, nos Estados Unidos, tenha sensibilização para o amendoim, incidência que triplicou nos últimos 10-15 anos.^[2]

O consenso de 2020 confirma os alimentos e picadas de inseto como os principais alergénios precipitantes na criança e adolescentes.^[1]

Em Portugal, apesar de a alergia alimentar ser também a mais frequente, responsável por três quartos dos casos na pediatria, o leite de vaca é a principal causa, só depois seguido dos frutos secos e, em 11% dos casos, de causas farmacológicas.^[7]

Um artigo de revisão de 2015 chama a atenção para o potencial anafilático da imunoterapia subcutânea específica e, dos testes alérgicos intradérmicos que, apesar de muito raramente, podem levar ao desenvolvimento de uma reação sistémica.^[3] Em Portugal, num período de 10 anos, foram notificados apenas 4 casos.^[7]

Abordagem diagnóstica

- CLÍNICA –

A primeira ferramenta diagnóstica na anafilaxia é a colheita de uma história completa que inclua: início dos sintomas, associação com exposição a algum alergénio, episódios anteriores e história médica global.^[3] Com base nisto, o diagnóstico clínico de anafilaxia pode ser determinado, com uma sensibilidade de 95%, aplicando os critérios da *guideline* publicada pelo *National Institute of Allergy, Immunology, and Infectious Diseases* (NIAID):^[1-4]

1. Episódio de início súbito com envolvimento cutâneo ou mucoso (urticária, prurido, rubor, edema oral) e, 1 dos seguintes:
 - a) Comprometimento respiratório
 - b) Hipotensão ou sintomas de falência de órgão

2. Dois ou mais dos seguintes, a desenvolverem-se rapidamente após exposição a um alérgico suspeito:
 - a) Envolvimento cutâneo ou mucoso
 - b) Comprometimento respiratório
 - c) Hipotensão ou sintomas de falência de órgão
 - d) Sintomas gastrointestinais
3. Hipotensão após minutos a horas após exposição a um alérgico conhecido:
 - a) Crianças: pressão arterial sistólica baixa de acordo com o percentil para a idade ou, uma diminuição superior a 30%;
 - b) Adultos: pressão arterial sistólica inferior a 90mm/Hg ou, diminuição superior a 30%.

Apesar de os sintomas cutâneos serem os mais prevalentes, cerca de 20% das reações anafiláticas a alérgicos alimentares podem ocorrer sem este envolvimento.^[3] Estes critérios demonstram, portanto, a importância de rever outros órgãos e sistemas.^[2,3]

- MÉTODOS COMPLEMENTARES –

Atualmente, a avaliação analítica potencial na detecção de casos de anafilaxia baseia-se nos níveis plasmáticos de histamina e triptase.^[2,3]

Relativamente à histamina, valores alterados não distinguem reação anafilática de outra reação alérgica, portanto, o estudo teria que ser suplementado por outros achados.^[2]

Por outro lado, alterações nos valores de histamina e triptase permanecem durante uma curta janela temporal após a exposição: 15 a 60 minutos e, 15 minutos a 3 horas, respetivamente.^[3] Apesar de alguns estudos indicarem que a triptase atinge um pico entre 60-90min e poderá permanecer até 6h.^[4]

LoVerde *et al.*, referem ainda que, em muitos casos de reações anafiláticas consideradas graves, os valores de histamina e triptase não estavam elevados.^[4]

Mais promissor é o papel do fator ativador de plaquetas (PAF).^[2,4] Sobretudo em casos graves ou com diagnóstico pouco esclarecido. No artigo de revisão de Farbman *et al.*, existe evidência de que o PAF esteja elevado em cerca de 20% dos casos de anafilaxia com envolvimento cutâneo como única apresentação, 67% dos casos sem hipotensão ou envolvimento respiratório e, em 100% dos doentes com sintomatologia anafilática grave.^[2]

Abordagem terapêutica

Perante a suspeita de um doente com anafilaxia, a primeira atitude é administração de epinefrina, seguida da avaliação do status global – via aérea, função respiratória e, circulação – posicionamento do doente e, ressuscitação hemodinâmica.^[3,4]

Devido à vasodilatação e hipovolémia associadas ao episódio de anafilaxia, estes doentes são extremamente sensíveis a movimentações de fluidos e, por isso, o seu posicionamento pode ser preponderante na evicção de paragem cardiorrespiratória. Assim, está recomendada a sua colocação em posição supina com elevação dos membros inferiores.^[3,4]

Pela mesma razão, obter um acesso periférico para administração de fluidos é um passo fundamental, principalmente se presença de angioedema grave.^[3,4,6,12] O recomendado na criança é a administração IV, de 1-2L de solução salina, a um ritmo de 30mL/Kg na primeira hora.^[12]

Evidência consensual recomenda a utilização de epinefrina como primeira linha no tratamento da anafilaxia.^[1-3,9,12-14] Não estando indicada em situações que não impliquem risco de vida.^[9]

O seu efeito vasoconstritor $\alpha 1$ -adrenérgico diminui o edema da via aérea e melhora a hipotensão, o efeito $\beta 2$ -adrenérgico promove broncodilatação e, o papel na estabilização dos mastócitos diminui a libertação de histamina.^[1-4]

Na criança, a epinefrina deve ser administrada por via intramuscular, com a concentração de 1:1000, na região anteroexterna da coxa, numa dose de 0,01mg/Kg, podendo ser repetida a dose inicial a cada 5-15min, em até 0,03mg.^[1-3,8,12]

Os dispositivos auto-injetores (EAI) infantis têm uma dose de 0,15mg para crianças com menos de 25Kg.^[2] Apesar de alguma controvérsia na sua utilização em crianças com menos de 10Kg, evidência atual sugere que os benefícios superam os riscos.^[2]

A via subcutânea não está recomendada e, devido ao risco de disritmia, a administração intravenosa deve ser considerada em infusão contínua apenas em doentes que necessitem de múltiplas doses de epinefrina intramuscular.^[2,3,8]

Segundo Houser *et al.* e um estudo retrospectivo, a administração precoce de epinefrina está associada a menor taxa de hospitalização.^[3,15] Da mesma forma, estudos demonstram que o atraso na sua administração se associa a maior risco de fatalidade.^[1-3,7]

Estudos consensuais indicam não existirem contraindicações absolutas para a administração de epinefrina.^[1-4] Contraindicações relativas são o uso de inibidores da monoamina oxidase, de antidepressivos tricíclicos ou de substâncias ilícitas.^[36,12] Aconselha-se também a uma atenção especialmente perante doentes idosos com múltiplas comorbilidades e, doentes com: doença cardíaca congénita, hipertensão pulmonar, cardiomiopatia associada a epinefrina prévia, cirurgia intracraniana recente, aneurisma aórtico ou cerebral, hipertiroidismo não controlado, emergências hipertensivas.^[1,3]

Como terapêutica adjuvante estão incluídos os agentes anti-histamínicos, corticosteróides e, β_2 agonistas.^[2-4,6]

Os anti-histamínicos têm um início de ação mais lento que a epinefrina, atingindo o pico de concentração plasmática 1 a 2h depois da administração.^[1,8,12] Tendo também um efeito mínimo na fisiopatologia anafilática ou reversão da hipotensão, não devem ser administrados isoladamente, ou por rotina, na anafilaxia ou no angioedema alérgico.^[1-3,8,12,14] Existe ainda pouca evidência da real utilidade dos antagonistas H_2 .^[1] Contudo, estudos recentes indicam que a combinação de antagonistas dos recetores H_1 e H_2 poderá ser mais benéfica que o uso isolado de antagonistas H_1 .^[8,12,14] Nas crianças, difenidramina (antagonista H_1), útil na redução do edema, deve ser administrada IV 1mg/Kg, em até 50mg; a ranitidina (antagonista H_2), útil no alívio da urticária (visto que cerca de 15% dos recetores cutâneos são H_2) deve ser administrada numa infusão de 12,5-50mg durante 10min.^[2,4,12]

Segundo Huang *et al.*, o efeito sedativo dos anti-histamínicos pode ser benéfico na criança, visto que o comprometimento da via aérea pode ser bastante perturbador.^[13]

O uso dos corticosteróides está bem estabelecido no tratamento da asma e edema da via aérea.^[2] A sua administração IV é importante na diminuição dos agentes inflamatórios na anafilaxia e angioedema alérgico.^[8,12] E, existe evidência do seu papel na diminuição do tempo de hospitalização em crianças com anafilaxia.^[1,2] Porém, o seu início de ação demora cerca de 4-6 horas, o que, mais uma vez, sugere que sejam usados como terapêutica adjuvante e, não substituta.^[1-3,8,12,14]

Os agentes agonistas β_2 inalados podem ser uma terapêutica útil perante broncospasmo que resiste ao tratamento com epinefrina.^[3,12]

Apesar da falta de evidência na eficácia do uso de anti-histamínicos e corticosteróides isolados, num estudo retrospectivo identificaram que cerca de 40% das crianças e adultos foram medicados dessa forma.^[16] O mesmo se verificou no estudo de Huang *et al.*, no qual 92% e 89% das crianças foram medicadas com anti-histamínicos e corticosteróides,

respetivamente, em oposição a 79% medicado com epinefrina.^[11] Evidência da, ainda atual, dispersão de critérios e normas aplicadas na decisão clínica da terapêutica anafilática.

Opções de tratamento em investigação incluem o uso de epinefrina inalada ou sublingual, apesar de nenhuma das duas estar globalmente disponível, nem tenha sido comprovada ainda a sua eficácia.^[3,4] Dois artigos de revisão sugerem o uso de epinefrina em nebulizador para redução rápida do edema laríngeo na criança, facilitando a intubação.^[13,4] Também o Omalizumab, que funciona através da depleção de IgE em circulação e, bloqueio dos recetores dos mastócitos e basófilos, tem vindo a ser estudado para aplicação na terapêutica anafilática e, do angioedema.^[3,24,28]

Fatores de risco para severidade de sintomas e reações bifásicas

- SEVERIDADE DO EPISÓDIO -

Vários artigos e informações consensuais admitem a pré-existência de asma, doença cardiovascular e, idade avançada com múltiplas comorbilidades, como fatores de risco para uma maior severidade de sintomas.^[1,3,16] Exercício físico, infeções agudas, ansiedade e estado pré-menstrual concomitantes ao episódio podem também exacerbar a apresentação.^[3]

O atraso na administração de epinefrina está também associado ao desenvolvimento de sintomas mais severos.^[3,17] Um estudo retrospectivo que incluiu 2137 crianças verificou que aqueles tratados com epinefrina previamente à admissão no SU, quando comparados com os que recebiam durante a admissão hospitalar, apresentavam, com maior probabilidade, sinais vitais dentro da normalidade.^[17] Da mesma forma, dois estudos retrospectivos verificaram que a administração precoce de epinefrina se relacionava com menor taxa de hospitalização. Contrariamente, a necessidade de 2 ou mais doses associou-se a maiores taxas de hospitalização e de internamento na unidade de cuidados intensivos.^[11,16] Podendo a maior necessidade de epinefrina identificar situações mais graves como apresentação inicial.^[16]

Desta forma, os fármacos que interferirem com o efeito da epinefrina, podem também ter influência na resposta à terapêutica e progressão dos sintomas: β bloqueantes, IECA, antidepressivos tricíclicos e, uso de anti-histamínicos e corticosteróides que pode mascarar a apresentação inicial.^[1,3]

História de episódios severos de anafilaxia é um preditor importante para repetição.^[3]

No estudo de Dribin *et al.*, crianças com envolvimento cardiorrespiratório – sibilância, hipotensão, aumento da pressão de pulso – têm maior probabilidade de hospitalização. Contrariamente, aquelas hospitalizadas com sintomas gastrointestinais como apresentação inicial tinham reações anafiláticas menos graves.^[5]

Classificação dos graus de severidade na tabela 1.

- REAÇÕES BIFÁSICAS -

Consistem na recorrência dos sintomas, após tratamento e resolução inicial dos mesmos, sem nova exposição ao alérgeno e, geralmente, ocorre nas primeiras 8 a 72 horas.^[1,3,4]

Evidência anterior demonstrava a ocorrência de reações bifásicas em até 20% das crianças com anafilaxia, sendo mais comuns naqueles com apresentação inicial grave.^[1-3,24] Contudo, segundo Farbman and Michelson, atualmente pensa-se que esta prevalência seja mais baixa, acrescentando ainda que a incidência de reações clinicamente importantes é reduzida.^[2] Segundo um artigo de revisão de 2018, prevê-se que 15% das crianças que sofrem eventos anafiláticos desenvolvem sintomas bifásicos.^[4]

Segundo evidência consensual atual, os fatores mais associados à recorrência de sintomas são apresentação anafilática severa inicial e, necessidade de duas ou mais doses de epinefrina.^[1,18] O atraso na administração de epinefrina foi também fortemente relacionado ao desenvolvimento de reações bifásicas.^[1,4,19]

Alqurashi *et al.* identificou o atraso na procura do serviço de urgência superior a 90min, desde o início dos sintomas, como potencial fator de risco.^[18]

Outros fatores que se correlacionam são: alérgeno precipitante desconhecido, sibilância, aumento da pressão de pulso e hipotensão na apresentação.^[1,19,20] O consenso de 2020 afirma que sinais e sintomas cutâneos e, alérgenos farmacológicos na criança devem também ser fatores a ter em consideração para o risco de reações recorrentes.^[1]

Período de observação e alta hospitalar

Vários são os estudos que chamam a atenção para a grande variação nas taxas de hospitalização (entre 12%-95% nos EUA) e, critérios aplicados para o mesmo, sugerindo a necessidade de criação de normas padronizadas que permitam distinguir doentes de maior risco daqueles com possibilidade de alta diretamente do SU, em segurança.^[5,6]

Num estudo retrospectivo recente, de 665 crianças hospitalizadas, apenas 16,2% chegaram efetivamente a receber terapêutica emergente¹.^[5]

Independentemente da severidade inicial, após administração terapêutica, todos os doentes devem ser mantidos em observação até completa resolução dos sintomas.^[1]

Aos doentes de baixo risco é prudente mantê-los em observação durante, pelo menos, 3-4 horas após administração da epinefrina, devido ao risco de recorrência dos sintomas após metabolização da mesma.^[1-3]

Para doentes com apresentação inicial severa ou outros fatores de risco para reação bifásica é sugerido um período de observação igual ou superior a 6 horas.^[1,2]

A tabela 1 pretende resumir informação importante na determinação do período de observação em crianças com anafilaxia, de acordo com a severidade da apresentação.

Severity of Presentation	Symptoms, Signs, and Risk Factors	Monitoring Period	Discharge Criteria
High	<i>Any of the following:</i> <ul style="list-style-type: none">- Previous protracted or biphasic anaphylaxis- Two or more doses of epinephrine administered- Moderate to severe wheezing on presentation- Hypotension- Pharyngeal edema- Persistence of symptoms without improvement- Worsening of symptoms	Hospitalization for 24 or more hours	<ul style="list-style-type: none">- Resolution of symptoms- Epinephrine teaching completed- Epinephrine autoinjector prescribed- Able to access medical care
Medium	<i>Any of the following:</i> <ul style="list-style-type: none">- History of asthma- Mild wheezing on presentation- Slowly resolving symptoms	6-8 hours from epinephrine dose	<ul style="list-style-type: none">- Resolution of symptoms- Epinephrine teaching completed- Epinephrine autoinjector prescribed- Able to access medical care
Low	<i>All of the following:</i> <ul style="list-style-type: none">- Asymptomatic shortly after administration of epinephrine- No other risk factors	3-4 hours from epinephrine dose	<ul style="list-style-type: none">- Resolution of symptoms- Epinephrine teaching completed- Epinephrine autoinjector prescribed- Able to access medical care

Tabela 1 Determinação do tempo de observação com base na severidade de apresentação. Retirado de Farbman, K. S., e Michelson, K. A. (2016). Anaphylaxis in children. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(3), 294–297. PMID: 26963947

¹ Terapêutica emergente: epinefrina, bólus de fluidos IV, β -agonistas, vasopressina, ventilação não-invasiva, intubação.

Aquando da alta hospitalar deve ser traçado um plano de ação a todos os doentes admitidos por anafilaxia, que inclua: ^[1,3,7,21]

- Referenciamento para consulta de imunoalergologia;
- Prescrição de 2 dispositivos de epinefrina autoinjectável e, ensinamento do seu modo de aplicação;
- Alergénios a evitar;
- Educação da possibilidade de recorrência dos sintomas, seu reconhecimento e, importância de rápida atuação.

Um estudo demonstrou que, no serviço de urgência, a variação na prescrição de adrenalina autoinjectável varia de 0% a 68% e, que o encaminhamento para consulta de alergologia varia entre 0% e 84%.^[22] Evidenciando que ainda existe espaço para melhorar e, padronizar estas medidas.

Em Portugal, mesmo com a prescrição destes dispositivos, reconhece-se que a sua utilização pelo doentes e cuidadores ainda é baixa, havendo necessidade de frisar juntos destes a importância, eficácia e, segurança do procedimento.^[7]

Definição e classificação

O angioedema é definido como um edema local, circunscrito e não inflamatório secundário à acumulação de substâncias vasoativas – histamina ou bradicinina – que induzem um aumento da permeabilidade dos capilares localizados nas camadas profundas da pele e mucosas (subcutâneo e submucoso).^[8,10,14,23-25]

É importante distinguir angioedema de edema, que é provocado por uma acumulação de fluidos no espaço intersticial. O angioedema é transitório (com duração até 7 dias), quando pressionado não permanece uma depressão (sinal Godet negativo) e não dependente da posição; contrariamente ao edema, que é persistente, com depressão mantida quando pressionado (sinal Godet positivo) e dependente.^[8,9,14,26]

Os episódios de angioedema podem estar associados a risco de vida, dependendo essencialmente da sua localização anatômica.^[14] Nestas estão incluídos os tecidos da face, lábios, cavidade oral, laringe, pescoço, extremidades e sistema gastrointestinal.^[8,10,24]

O angioedema pode ser classificado de diversas formas, de acordo com:

1. Duração, podendo ser agudo se os sintomas ocorrem até 6 semanas ou, crónico, se os episódios se mantêm por mais de 6 semanas.^[27]

2. Presença ou não de urticária: A presença de urticária concomitante ao episódio de angioedema é relativamente comum, prevendo-se que, dependendo da fisiopatologia, possa ocorrer em até 50% dos casos.^[8,26,27] Estas lesões resultam também de um aumento da permeabilidade vascular, mas agora localizada nas camadas mais superficiais da pele, apresentando-se, essencialmente, sobre a forma de pápulas nas quais o rubor e calor se sobressaem relativamente ao tumor.^[23,24]

3. Mediador e fisiopatologia: O angioedema pode ser mediado por um de dois péptidos – histamina ou bradicinina.^[8,9,25,27] Sendo que cada um dos mediadores dá origem a diferentes tipos de angioedema, como elucidado na Tabela 2.

Types	Characteristics
Histamine-mediated (with urticaria)	- Allergy to food, venom, latex, medication - Acute or chronic spontaneous urticaria - Urticaria/angioedema associated with cold urticaria, vasculitis, exercise, episodic angioedema, vibration-induced, drug reaction
Bradykinin-mediated (without urticaria)	- Type I HAE: defective C1-INH level/function - Type II HAE: defective C1-INH function - Type III HAE: normal C1-INH - Acquired C1-INH deficiency: Type I associated with increased catabolism of C1-INH (lymphoproliferative disorder, autoimmune disease); Type II associated with autoantibody to C1-INH - ACEi-mediated angioedema - Medication associated: dipeptidyl peptidase-IV inhibitor (gliptins for diabetes mellitus), angiotensin II receptor blockers, recombinant tissue plasminogen activator, sirolimus, tacrolimus, everolimus
Idiopathic (unknown etiology)	- Histaminergic - Nonhistaminergic

HAE, hereditary angioedema; C1-INH, C1 inhibitor; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Tabela 2 Tipos de angioedema. Retirado de Long, B. J., Koyfman, A., e Gottlieb, M. (2019). Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. The western journal of emergency medicine, 20(4), 587–600. PMID: 31316698

3.1. Histamina e Angioedema Alérgico: A histamina é o mediador mais frequentemente envolvido na origem dos episódios de angioedema e, o angioedema alérgico (também designado histaminérgico) a forma mais comum, correspondendo a cerca de 40-70% de todos os casos.^[8,10,23,27] É frequente a associação de urticária a este tipo de angioedema, normalmente autolimitada, desaparecendo em 24-48h.^[9,14] Estima-se até que apenas 2,4% dos casos de angioedema alérgico ocorram sem urticária.^[26]

Relativamente à fisiopatologia, este tipo de angioedema pertence ao mesmo espectro clínico da anafilaxia, resultando de mecanismos comuns explicitados na secção “Anafilaxia: Fisiopatologia”

3.2. Bradicinina: O angioedema mediado por bradicinina não tem envolvimento da IgE e não está associado a urticária.^[14] O aumento da produção deste mediador está na origem de diferentes tipos de angioedema, com diferentes mecanismos.

a) Angioedema Hereditário (HAE): resulta de uma alteração genética autossómica dominante que induz alterações ao nível do fator inibidor da esterase de C1 (C1-INH), tornando-o ativo.^[13,24] Existem 3 formas de HAE, o tipo I deve-se a uma diminuição da concentração de C1-INH em circulação, o tipo II a uma alteração da sua função e no tipo III não existem alterações de função ou concentração, estando a ser estudada a sua associação com a bradicinina.^[8,9,14,24,26] Alguns estudos indicam que o HAE é raro mas mais comum em crianças.^[23] Facto que é apoiado por Huang *et al.*, que refere que em cerca de 50% dos casos as manifestações clínicas deste tipo de angioedema surgem durante a infância.^[13]

b) Angioedema Adquirido: deve-se a uma destruição do C1-INH devido a patologia linfoproliferativa (tipo I) ou existência de anticorpos direcionados a esta proteína (tipo II).^[9,10,13,14,28] Segundo Huang *et al.*, este tipo de angioedema é raro na população pediátrica.^[13]

c) Angioedema associado a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), fármacos pouco usados na pediatria, apesar do seu uso estar a aumentar.^[13]

3.3. Angioedema Idiopático: é atribuído este diagnóstico quando não se consegue encontrar uma causa para o angioedema após mais de 3 episódios no período de 6-12 meses.^[8] Evidência demonstra que mais de um terço dos casos de angioedema são classificados como idiopático.^[26] Existem duas formas: histaminérgico e não-histaminérgico, sendo que o primeiro responde a terapêutica do angioedema alérgico.^[8,14,26,28]

Epidemiologia

Atualmente, existem ainda poucos estudos que analisem com detalhe as admissões no serviço de urgência por episódios agudos de angioedema, principalmente na população pediátrica.^[14,24]

Tal como referido por Moellman *et al.*, até 2015 todos os estudos existentes tinham por base o código 995.1 do ICD-9-CM para identificar casos de angioedema.^[14] Citando os achados de Clarke *et al.*, demonstraram a baixa sensibilidade e o viés clínico que advém do uso desta classificação para identificação de casos.^[14,29] Realçando, assim, a importância da nova classificação ICD-10, na implementação de nova metodologia para identificação mais clara de casos de angioedema e criação de novas bases de dados.

Segundo um artigo de revisão, nos EUA, o angioedema é responsável por cerca de 80,000 a 120,000 entradas no SU por ano, com uma taxa de hospitalização de 4%.^[8]

Memon *et al.*, baseando-se num estudo retrospectivo, evidenciam que, logo a seguir à asma, o angioedema é a segunda causa mais comum de hospitalização em Nova Iorque.^[10]

Huang *et al.*, mostra que cerca de 50% das crianças com urticária têm angioedema associado, contando que 2-3% das crianças nos EUA tem urticária, estimam que a taxa de angioedema seja de 1-2%. Afirmam, ainda, que não existe evidência de diferenças no que respeita à idade ou etnia. E, que no passado, a taxa de mortalidade associada a episódios agudos com envolvimento da via aérea superior tenha ultrapassado os 25%.^[13]

Precipitantes

O angioedema alérgico é uma reação de libertação de histamina que se desenvolve em resposta a diferentes estímulos, que podemos agrupar em:

- Fatores ambientais: alérgenos alimentares, picadas de insetos ou mordidas, infecções variadas, determinados fármacos ou exposição a latex,^[8,10,13,14,23]
- Fatores físicos: exposição ao frio, calor, atividade física, radiação ultravioleta ou vibração.^[8,13]

Num estudo retrospectivo que incluiu 402 crianças com um primeiro episódio de angioedema alérgico verificou-se que a etiologia mais comum, identificada em cerca de 25,4% das crianças, foram infecções de diferentes origens (sendo que destas 56% correspondiam a infecções do trato respiratório superior), seguido de alimentos em 24,4% e fármacos em 22,9%.^[23] Dentro dos alérgenos alimentares, o peixe e marisco foram o fator mais identificado (49%), seguido de laticínios e, fruta. Ainda, em cerca de 13% das crianças, a reação alérgica foi associada a vacinação, sendo esta reação de hipersensibilidade difícil de prever, os autores sugerem que a observação pós-vacinação não deva ser descurada.^[23]

Fatores de risco para severidade e duração do angioedema^[23]

O angioedema alérgico tem início até uma hora após o contacto com o alérgeno e, geralmente, dura até um ou dois dias.^[10]

Possíveis complicações resultantes da sua evolução são:^[10]

- Edema agudo da língua, laringe ou faringe;
- Oclusão grave da via aérea;
- Morte por asfixia

Relativamente à análise de fatores associados a uma maior severidade clínica no contexto de angioedema, um estudo recente, que incluiu 406 crianças que recorreram ao serviço de urgência com um primeiro episódio de angioedema, concluiu que nos casos classificados como angioedema grave (com necessidade de hospitalização) as causas infecciosas foram as mais identificadas; enquanto que aqueles com angioedema moderado

(com necessidade de observação por curto período numa unidade de observação pediátrica) fármacos foram a principal causa.

Dentro do grupo com angioedema grave, a maioria das crianças apresentava-se com envolvimento da via aérea.

A presença de febre e urticária foram identificados com mais frequência no grupo clinicamente mais grave do que naqueles com reações moderadas ou leves (com alta diretamente do SU). Foi teorizado que exista uma reação imune suficientemente forte para ativar as duas respostas: angioedema e urticária.

Também pacientes com história de asma (70,4%) ou com crise de asma concomitante (14,6%) apresentavam maior taxa de hospitalização.

Sintoma mais graves foram também identificados com mais frequência na faixa etária pré-escolar (56,4%).

No que diz respeito à duração dos sintomas, Syue *et al.*, perceberam que o curso médio da sintomatologia também variava de acordo com a etiologia, sendo que reações mais prolongadas foram associadas a picadas de insetos e causas infecciosas. Na figura 2, apresentam-se os detalhes da associação entre a etiologia e a duração do angioedema.

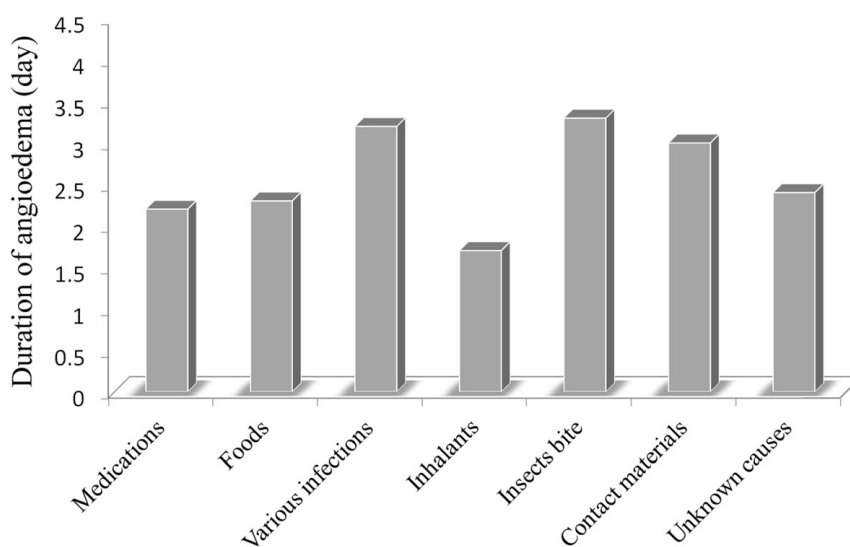


Figura 2 Associação da etiologia com a duração do angioedema. Retirado de Syue, Y. J., Li, C. J., Chen, W. L., Lee, T. H., Huang, C. C., Yang, M. C., Lin, C. M., Wu, M. H., Chou, C. C., Chang, C. F., e Lin, Y. R. (2019). Significant predictive factors of the severity and outcomes of the first attack of acute angioedema in children. BMC pediatrics, 19(1), 423. PMID: 31707983

Assim, as características que foram mais associadas a uma maior severidade clínica foram causas infecciosas e picadas de insetos, a presença concomitante de febre e urticária, presença de sintomas respiratórios e história de patologia alérgica.

Abordagem diagnóstica

- CLÍNICA -

O angioedema caracteriza-se por um edema súbito das camadas profundas da derme, com queixas principais de dor (mais do que prurido), envolvimento mucoso frequente e resolução lenta do quadro.^[24] São estas características base que se deve ter como ponto de partida ao diagnóstico.

O angioedema pode ocorrer em diversas localizações e envolver vários sistemas.^(9,10,25) Contudo, de um modo geral, os pacientes recorrem ao serviço de urgência essencialmente quando integrados num, ou mais, de 4 grupos:^[9,30]

- Edema da face e lábios;
- Edema da língua;
- Envolvimento laríngeo;
- Envolvimento intestinal com dor, desconforto ou vômitos, podendo mimetizar um abdómen agudo.

Portanto, apesar do envolvimento cutâneo ser frequente, não é o principal motivo de ida ao serviço de urgência, estimando-se que seja associado a menor risco.^[9]

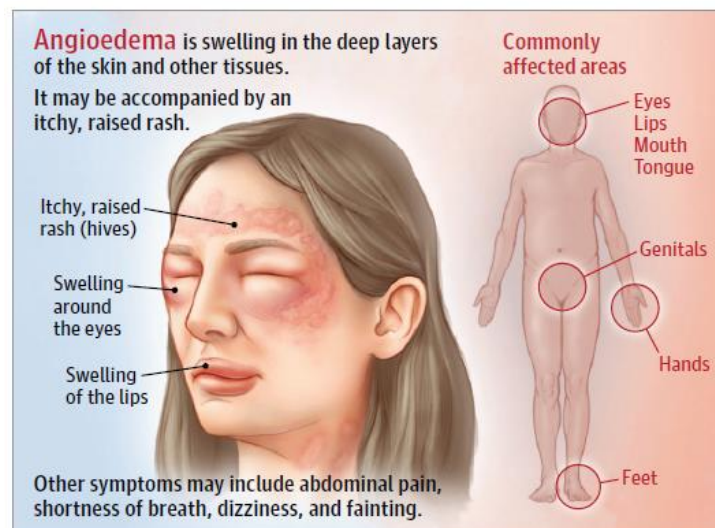


Figura 3 Imagem esquemática dos locais envolvidos no angioedema. Retirado de Tarbox J.A., Bansal A., e .N. (2018). Angioedema. *JAMA*,319(19). DOI: 10.1001/jama.2018.4860

Num estudo realizado por Syue *et al.*, envolvendo 406 crianças, concluiu-se que as principais manifestações apresentadas foram: envolvimento do trato respiratório em 40,6%, lesões cutâneas em 35,2% e sintomas gastrointestinais em 7,6%.^[23]

Existem abordagens terapêuticas diferentes para angioedema mediado por histamina ou bradicinina, portanto além do diagnóstico de angioedema, é extremamente importante a identificação da etiologia que deu origem ao episódio.^[9,25,28,30] Contudo, nestes casos a intervenção deve ser imediata, visto que o envolvimento do trato respiratório superior rapidamente pode evoluir para uma situação de emergência com obstrução das vias respiratórias.^[13,25,30]

Assim e, na ausência de um teste diagnóstico validado e disponível para obtenção de uma resposta imediata no SU, a investigação inicial e abordagem do doente devem basear-se na informação clínica: colheita da história clínica e exame objetivo.^[9,12,25,30]

Na tabela 3 apresenta-se um resumo das características mais típicas de cada tipo de angioedema; o mesmo na figura 4, mas esta procura evidenciar a distribuição de acordo com a probabilidade de serem identificadas.

	Histamina	Bradicinina
Precipitantes/História	Contacto com alergénios alimentares, picada de insetos, fármacos. História de atopia.	Angioedema recorrente inexplicado. História familiar em 75%
Início	Menos de 1h	Horas
Duração	12-24h	48-72h
Urticária	Comum	Atípico
Hipotensão	Comum	Atípico
Envolvimento Laríngeo	Possível	Possível
Broncospasmo/Pieira	Comum	Atípico
Abdómen doloroso	Possível (mais raro)	Possível
Resposta a epinefrina, corticoides, anti-histamínicos	Resposta eficiente	Sem resposta
Propensão para anafilaxia	Possível	Possível

Tabela 3 Resumo das características dos tipos angioedema: mediados por histamina e bradicinina [8,14,28]

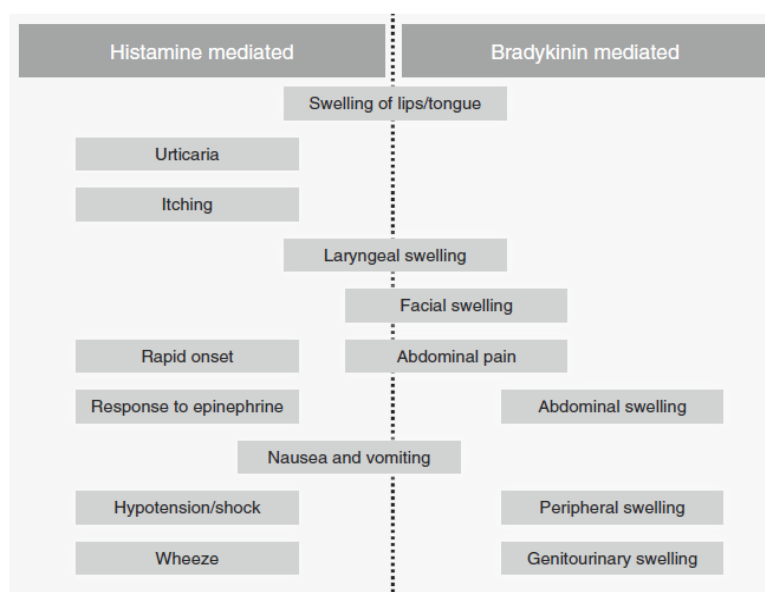


Figura 4 Distinção entre angioedema mediado por histamina vs bradicinina, distribuição dos sintomas. Retirado de Bernstein, J. A., Cremonesi, P., Hoffmann, T. K., e Hollingsworth, J. (2017). Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. International journal of emergency medicine, 10(1),15. PMID: 28405953

A investigação clínica deve então ser iniciada pela colheita da história do doente. Indícios de uma causa alérgica incluem a associação com um contacto a alérgenos previamente à crise, como introdução de novos alimentos, picadas ou mordidas de insetos ou a toma de fármacos.^[14,28] Na história familiar é importante pesquisar antecedentes de atopia ou, para despiste de angioedema não-histaminérgico, perceber a existência de familiares com diagnóstico de Angioedema Hereditário, visto que se estima que cerca de 75% destes doentes tenham associação familiar.^[10,14,24]

O início dos sintomas relativamente ao contacto com o fator predisponente também pode ajudar na diferenciação, visto que o angioedema alérgico, geralmente, se desenvolve em menos de uma hora, enquanto que o angioedema mediado por bradicinina tem tendência para apresentar uma progressão mais lenta, de horas.^[9,14,30]

Quanto ao parâmetro de duração e severidade dos sintomas: quando não tratado o angioedema não-histaminérgico apresenta uma evolução mais severa que se prolonga entre 48-72h, podendo ocasionalmente chegar a 5 dias; pelo contrário, o angioedema alérgico tem tipicamente uma evolução mais benigna que dura entre 24-72h.^[8,9,14]

No que concerne ao exame objetivo, este deve ter como enfoque primário a avaliação dos sinais vitais, seguindo-se depois uma investigação detalhada de sinais e sintomas dos sistemas tipicamente mais envolvidos.^[10,14]

A avaliação dos sinais vitais do doente, incluindo saturação periférica de oxigénio, *status* cardíaco e respiratório devem ser efetuados no imediato.^[10,14] Isto visto que um número considerável de doentes com angioedema pode apresentar, ou vir a desenvolver, alteração dos parâmetros hemodinâmicos com hipotensão, taquicardia ou falência respiratória, secundárias à movimentação de fluidos para o terceiro espaço e à obstrução da via aérea, que continua a ser a principal causa de morte em doentes com angioedema.^[10,14,23]

De seguida, é essencial uma avaliação orofaríngea cuidada independentemente de que tipo de angioedema se suspeite.^[14,23] Ferrante *et al.* afirmam até que qualquer reação edematosa acima dos ombros deve ser considerada severa e com potencial risco de vida.^[24] Assim, deve ser registado especificamente qual a região afetada – lábios, língua, palato mole, ou faringe posterior – visto que abordagens específicas podem ter que vir a ser tomadas dependendo desta localização.^[14] O mesmo se aplica à identificação de estridor ou alterações da voz como rouquidão.^[14,24]

A avaliação cutânea e das mucosas permite-nos a identificação ou não de urticária concomitante, que surge sob a forma de pápulas eritematosas e pruríticas que se tornam brancas à compressão.^[13,14]

Evidência atual demonstra associação da urticária ao angioedema alérgico, sendo uma característica raramente identificada no angioedema não-histaminérgico.^[8,9,14,23,30] Segundo Moellman *et al.* existem estudos que sugerem a concomitância de urticária e angioedema em até 50% dos casos.^[14] Facto corroborado pelo estudo de Suye *et al.*, onde se identificou que 51% das crianças com angioedema apresentavam também urticária.^[23]

Relativamente à localização preferencial do angioedema, existe evidência consensual de que o HAE tenha envolvimento preferencial por extremidades – membros superiores e inferiores.^[14] Contudo, a revisão de Huang *et al.*, identificou que até 85% das crianças com angioedema associado a urticária teriam envolvimento de mãos ou pés.^[13]

Sabe-se ainda que regiões como face, tronco e genitália podem ser envolvidas.^[13,14] Na avaliação abdominal deve-se ter em conta que os sintomas abdominais podem surgir tanto no angioedema histaminérgico como no não-histaminérgico.^[14] Contudo, evidência atual afirma ser mais prevalente no angioedema mediado por bradicinina, sobretudo quando acompanhado da apresentação típica de abdómen agudo, com defesa à palpação, rigidez e sinal de Blumberg positivo consistentes com edema da parede abdominal.^[8,14,24]

- MÉTODOS COMPLEMENTARES -

Não existe um teste laboratorial disponível para guiar o diagnóstico etiológico e, consequente abordagem terapêutica durante a passagem pelo serviço de urgência. Contudo, esta avaliação pode ser confirmatória e deve ser realizada num seguimento pós-crise;^[8,10,14,25,30] pelo que, será discutida.

Posto isto, os níveis de C4, C1-INH e de triptase podem ser úteis na diferenciação entre tipos de angioedema.^[8,14] Na tabela 4 estão sistematizados os resultados laboratoriais que se esperam encontrar para cada tipo.

Os níveis de triptase podem estar aumentados durante episódios de angioedema alérgico associado a anafilaxia, enquanto que no caso de se tratar de HAE serão normais.^[8,10,14] Portanto, níveis elevados de triptase ajudam na exclusão de angioedema não-histaminérgico, enquanto que níveis normais não fornecem qualquer informação discriminatória.^[14] Por outro lado, concentrações baixas de C4 têm maior associação com angioedema não-histaminérgico.^[8,10,13,14] No HAE tipo I os níveis de C4 no plasma estarão diminuídos durante e entre crises, o C1-INH estará também diminuído e, muitas

vezes indetetável; para o HAE tipo II os níveis de C4 têm uma apresentação semelhante ao HAE tipo I mas, os valores de C1-INH serão normais ou até elevados, apesar de ter função deficiente.^[8,12]

	C1-INH concentration	C1-INH function	C4 concentration	Tryptase concentration*
HAE type I	Low	Low	Low	Normal
HAE type II	Normal or High	Low	Low	Normal
HAE with normal C1-INH	Normal	Normal	Normal	Normal
Acquired AE	Low	Low	Low	Normal
ACEI-induced AE	Normal	Normal	Normal	Normal
Histamine-mediated anaphylaxis	Normal	Normal	Normal	Normal or Elevated

*In blood drawn within 4–6 h of onset of attack

Tabela 4 Avaliação laboratorial para auxiliar na distinção entre diferentes tipos de angioedema. Retirado de Bernstein, J. A., Cremonesi, P., Hoffmann, T. K., e Hollingsworth, J. (2017). Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *International journal of emergency medicine*, 10(1),15. PMID: 28405953

Bernstein *et al.*, sugerem ainda uma metodologia que pode auxiliar nesta investigação, quando de outra forma não se identifica a origem do angioedema: análise da resposta à terapêutica com agentes anti-histamínicos, corticosteróides ou até à epinefrina, visto que se espera que o angioedema histaminérgico tenha resposta a esta terapêutica, contrariamente ao angioedema mediado por bradicinina.^[9]

Na avaliação da necessidade de suporte ventilatório e, determinação da possibilidade ou não de alta, é fundamental perceber a extensão do envolvimento respiratório.^[14]

Na dúvida de quais doentes devem ser investigados além do exame clínico inicial, alguns estudos afirmam que qualquer doente com edema de qualquer região da cabeça ou pescoço, tem potencial envolvimento da laringe ou base da língua.^[14]

Assim, Moellman *et al.*, corroborado por três artigos de revisão e um estudo retrospectivo, recomenda que a todos os doentes com envolvimento da língua, palato mole, cabeça ou pescoço e, aqueles com queixas do trato respiratório superior, se deva fazer uma laringoscopia para determinação da extensão do angioedema à base da língua e laringe.^[8-10,14,32] Se este exame não estiver disponível devem ser considerados os outros sinais clínicos como indicadores de envolvimento aéreo, como estridor, rouquidão, alterações na voz do doente ou sialorreia.^[8,9,14,32] Os resultados desta avaliação irão encaminhar a abordagem terapêutica seguinte.

O papel da radiografia torácica ou cervical e da Tomografia Computorizada são muito limitados, acarretando riscos devido ao atraso na implementação terapêutica.^[8,14]

O consenso de 2014, defende que a ultrassonografia seria vantajosa, como exame não invasivo, na identificação de edema laríngeo, contudo mais evidência clínica seria necessária.^[14]

Para doentes com queixas abdominais a ultrassonografia abdominal pode ser um exame útil e rápido no diagnóstico diferencial entre HAE e patologia de abdómen agudo, permitindo a observação de edema nas paredes intestinais ou ascite, comuns no HAE e, excluindo outras causas.^[13,14] Um artigo de revisão de 2017 faz referência a que cerca de 80% dos doentes com HAE tenham presentes estes sinais durante episódios agudos.^[13]

A figura 5 representa um resumo simplificado da abordagem diagnóstica no SU.

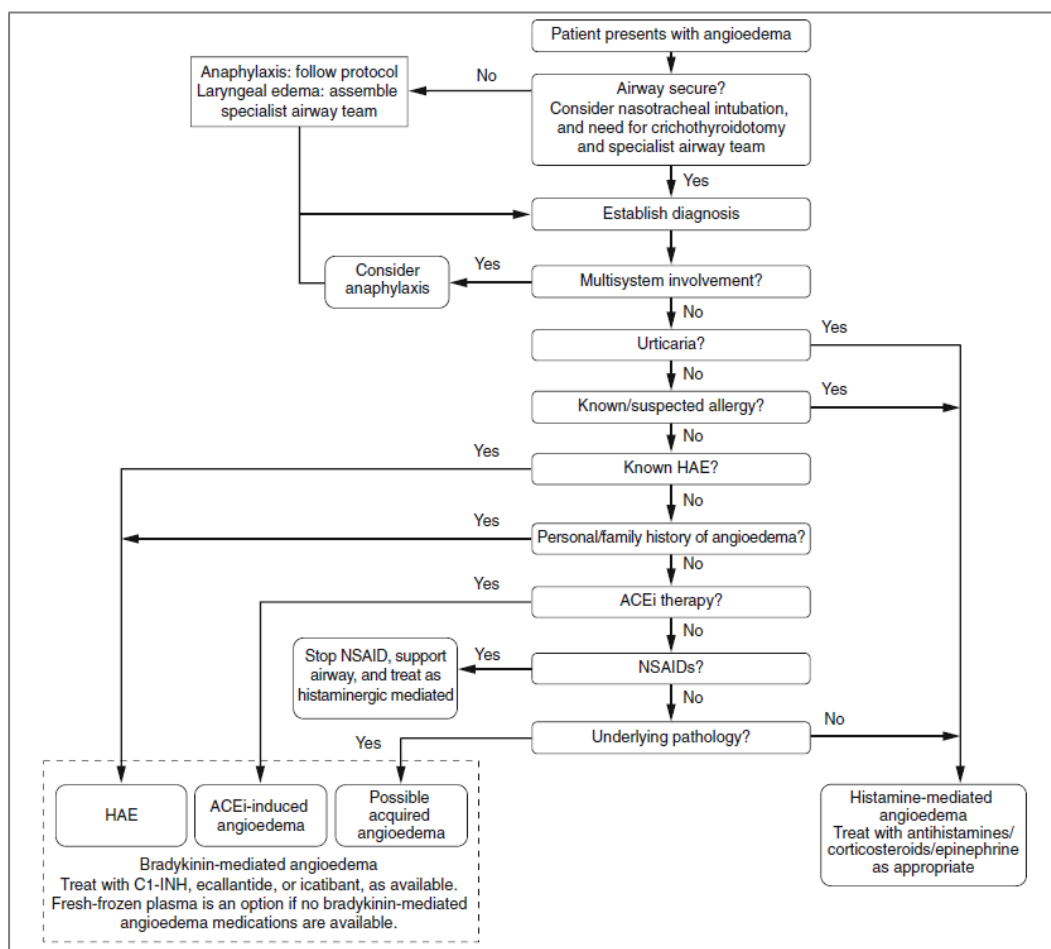


Figura 5 Diagrama diagnóstico no serviço de urgência. Retirado de Bernstein, J. A., Cremonesi, P., Hoffmann, T. K., e Hollingsworth, J. (2017). Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. International journal of emergency medicine, 10(1),15. PMID: 28405953

Abordagem terapêutica

Perante um episódio de angioedema, a primeira atitude a tomar antes de mais nada é garantir a estabilidade da via aérea e tomar medidas para assegurar a sua viabilidade. Depois, ou idealmente em simultâneo, iniciar a monitorização geral do doente, passando de seguida à marcha diagnóstica etiológica e terapêutica direcionada à mesma.^[8,9,14]

- MONITORIZAÇÃO -

No que diz respeito à monitorização, todos os doentes com angioedema devem ser abordados como qualquer doente com queixas respiratórias ou da via aérea, isto significa que devem ser monitorizados para a saturação periférica de oxigénio, estabilidade hemodinâmica e manter observação cuidada da evolução dos sinais e sintomas.^[10,14,23]

A oximetria de pulso, contudo, só mostra alterações quando existe já uma obstrução significativa da via aérea, quando o paciente pode estar já com dificuldades severas. Portanto, num paciente com suspeita de envolvimento aéreo a oximetria normal não deve ser fator de exclusão para uma intervenção mais invasiva.^[14] A monitorização cardíaca dá uma indicação da evolução clínica do doente e resposta à terapêutica.^[14]

- TERAPÊUTICA MÉDICA –

Numa situação de angioedema alérgico, a primeira medida a tomar é, se possível, remover o alérgeno causador (ex: fármaco).^[8,13]

Para o angioedema histaminérgico, evidência atual indica que deve ser utilizada a terapêutica *standard* para anafilaxia, portanto: epinefrina, anti-histamínicos, corticosteróides e, fluidos IV.^[8,10,14,23,27,28,30] Contrariamente ao angioedema histaminérgico, aquele mediado por bradicinina não responde a esta terapêutica.^[14,30]

Na ausência de uma causa exata para o angioedema, suspeita de anafilaxia ou angioedema associado a urticária, deve-se assumir angioedema histaminérgico como causador do episódio.^[8,14] A terapêutica médica encontra-se descrita na secção “Anafilaxia: Abordagem terapêutica”.

- SUPORTE DA VIA AÉREA -

Assegurar a estabilidade da via aérea é o ponto fulcral num doente com angioedema ou anafilaxia e, quando a terapêutica médica aguda não resolve o comprometimento respiratório é preciso começar mecanismos de suporte.^[8,9]

A decisão de quando e a quem será importante considerar a realização de intubação ou outro procedimento mais invasivo pode basear-se em duas abordagens:

- 1) Gestalt clínico - procura saber factos da história clínica do doente que deem algum tipo de indicação para maior probabilidade de necessidade de intubação, o que inclui: rápida progressão para intubação prévia, anatomia difícil das vias aéreas, comorbilidades como doenças cardiorrespiratórias.^[8,14]
- 2) Avaliação objetiva – combina os achados do exame objetivo com aqueles encontrados através da nasofibrolaringoscopia: angioedema localizado essencialmente na porção anterior da língua ou em estruturas anteriores à arcada dentária, como lábios, geralmente não necessitam de suporte respiratório; alterações da voz, rouquidão ou estridor e, edema da base da língua, edema laríngeo ou epiglótico sugerem envolvimento aéreo importante e, portanto, provável necessidade de suporte mecânico.^[8,9,14]

Dos procedimentos disponíveis, pacientes com envolvimento moderado das estruturas da via aérea podem beneficiar de medidas temporárias como oxigénio suplementar, ventilação por Ambu ou ventilação com pressão positiva.

Ventilação não-invasiva com CPAP ou BiPAP, não sendo substitutos de intervenções mais invasivas em casos de comprometimento aéreo grave, podem, temporariamente, auxiliar na ventilação de doentes com hipercapnia.^[8,14]

Nos casos em que passa a ser necessário um suporte mecânico mais invasivo e definitivo podemos pensar em várias opções: dispositivos supraglóticos, intubação endotraqueal ou nasofaríngea.^[8,9,14]

Num doente com edema lingual ou laríngeo, a probabilidade de dispositivos supraglóticos serem instalados acima da obstrução é bastante alta. Por outro lado, a passagem de um tubo às cegas, num tecido edemaciado, pode precipitar um agravamento dos sintomas. Portanto, apesar de serem dispositivos muito usados para resgate da via aérea, neste caso, a evidência do seu benefício é baixa.^[4,8,9,14]

Assim, nos casos de angioedema com necessidade de intubação, a primeira escolha deve ser a intubação endotraqueal.^[4,9,14] Se possível e, nas crianças com história ou

suspeita de via aérea de difícil manipulação, *guidelines* indicam que o recurso a intubação vígil através de fibroscopia ou videolaringoscopia são o procedimento preferencial.^[4,14,33] Isto porque permite a visualização da via aérea, diminuição das tentativas forçadas da sua passagem e, melhor percepção da resposta respiratória espontânea do doente.^[4,33]

As *guidelines* criadas por Kaddoum *et al.*, indicam também que este procedimento deve ser mais cauteloso na pediatria, devido à maior exigência técnica associada às pequenas dimensões das estruturas, pouca colaboração e maior probabilidade de evolução para dessaturação.^[33] De forma a melhorar o conforto do doente, terapêutica sedativa e anestésica local pode ser utilizada.^[14,33]

Quando se opta por intubação, deve ser estipulado um plano de resgate para o caso de não ser possível a passagem do tubo endotraqueal.^[9,14] Esse plano deve incluir a presença de técnicas alternativas, bem como a possibilidade de ser chamada uma equipa de otorrinolaringologia para realização de cricotiromia ou traqueotomia emergente.^[4,9,13,14,23,33]

No estudo de Syue *et al.*, 19,2% das crianças receberam oxigenoterapia, 8,7% foram ventiladas por Ambu e, em 2% foi realizada intubação endotraqueal. Com estes resultados é sugerido que a proteção da via aérea e ventilação sejam iniciadas o mais cedo possível.^[23]

Alta hospitalar

Atualmente, existe alguma escassez de orientações no que toca à decisão “internamento vs alta hospitalizar” em doentes com angioedema.^[14] Neste seguimento, vários estudos têm procurado criar critérios cuja metodologia auxilie esta decisão.

Dois artigos de revisão e um consenso clínico abordam um dos estudos mais conhecidos e que, apesar de antigo, tem vindo a ser reconhecido por evidência atual: Ishoo *et al.* desenvolveu um conjunto de critérios nos quais os pacientes seriam encaminhados de acordo com a localização anatômica do angioedema.^[8,9,14,34]

Stage	Site	Frequency	Discharge	Inpatient	ICU	Intervention
I	Face, lip	31%	48%	52%	0%	0%
II	Soft palate	5%	60%	40%	0%	0%
III	Tongue	32%	26%	7%	67%	7%
IV	Larynx	31%	0%	0%	100%	24%

ICU, intensive care unit.

Tabela 5 Previsão do compromisso da via aérea de acordo com a localização do angioedema. Retirado de Long, B. J., Koyfman, A., e Gottlieb, M. (2019). Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. The western journal of emergency medicine, 20(4), 587–600.

Na tabela 5 estão então evidenciados os resultados do estudo, sendo que a classificação criada produziu a seguinte evidência:

- Pacientes Estadio III, IV ou com comprometimento respiratório ou das vias aéreas requerem admissão numa unidade de cuidados intensivos;^[8,14,34]
- Estadio I ou II com envolvimento de 3 ou mais dos seguintes: lábios, língua, palato mole ou laringe; devem ser admitidos no serviço por risco de evolução clínica;^[8,14,34]
- Pacientes estadio I e II estáveis ou a melhorar podem ter alta clínica com indicação para seguimento, após observação e monitorização de possível progressão, durante um período 2-6h e 24h, respetivamente.^[8,9,14,23,34]
- A decisão para alta clínica deve ser tomada apenas se o paciente for avaliado como Ishoo estadio I ou a baixo.^[9]

Uma questão colocada pela evidência mencionada é de que, apesar da utilidade destes critérios na prática clínica no serviço de urgência, os mesmo carecem de validação.^[8,9,14,34]

Aquando da alta hospitalar, todos os doentes devem ser medicados para controlo de sintomas recorrentes e, serem referenciados para uma consulta da especialidade.^[9]

Especificamente para doentes com angioedema histaminérgico, angioedema sem causa esclarecida ou que sofreram o primeiro episódio, deve ser prescrito um autoinjecedor

de epinefrina. Para além desta prescrição, o doente e pessoas próximas ao mesmo devem ser instruídos no modo de atuação perante nova crise e, potenciais fatores desencadeantes.^[8,9]

A figura 6 representa a abordagem esquemática daquilo que foi discutido até agora, desde a admissão do doente no serviço de urgência, até à decisão da alta hospitalar.

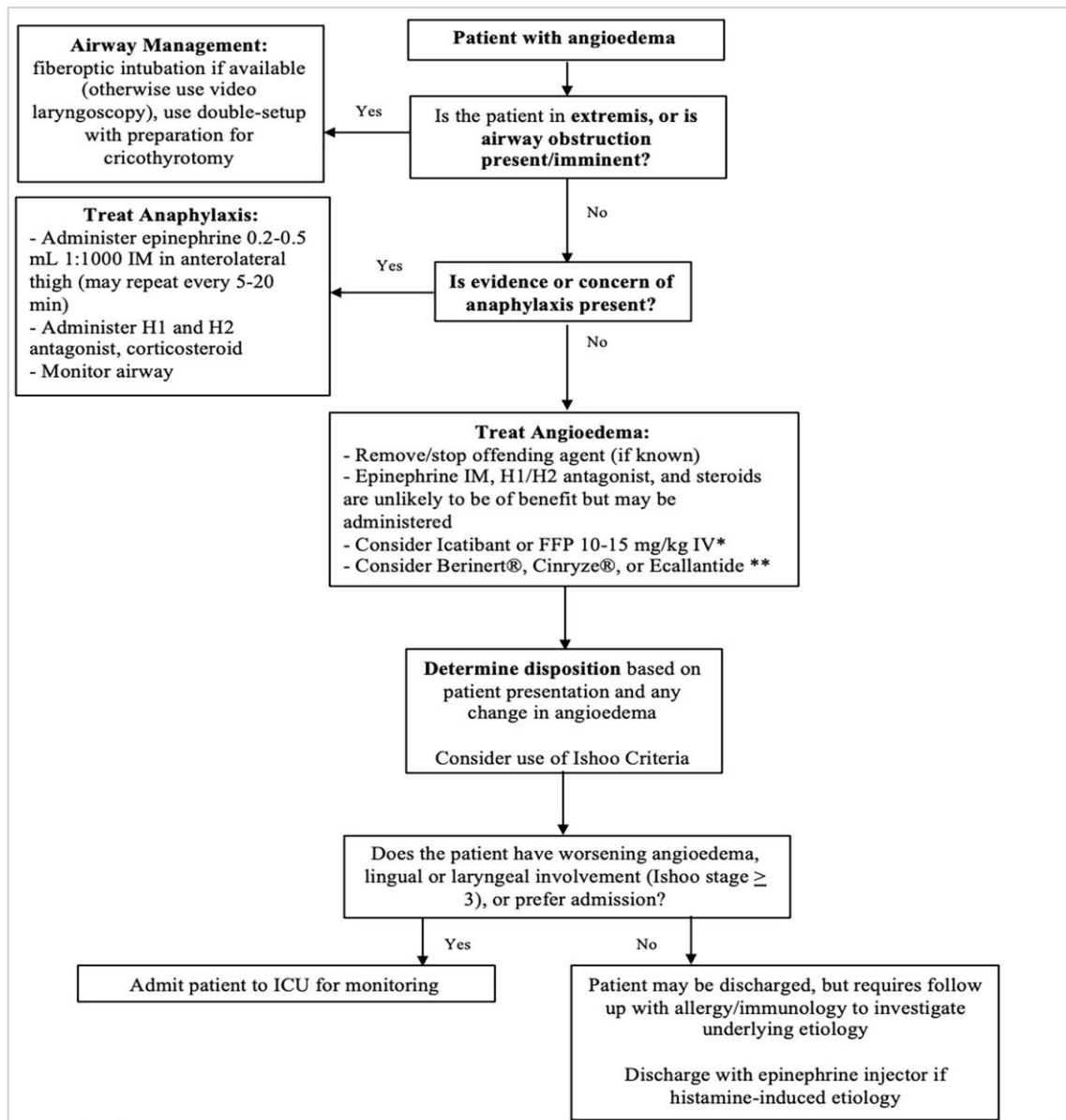


Figura 6 Abordagem ao doente com angioedema. IV, intravenous; IM, intramuscular; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; FFP, fresh frozen plasma; ICU, intensive care unit. Retirado de Long, B. J., Koyfman, A., e Gottlieb, M. (2019). Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. The western journal of emergency medicine, 20(4), 587–600. PMID: 31316698

Seguimento em consulta

Para qualquer doente com patologia alérgica ou reação anafilática, o imunoalergologista ou médico assistente deve delinear um plano de ação individualizado, que inclua a prescrição e ensinamento preciso no uso de um auto-injetor de epinefrina.^[2,3]

Isto aplica-se a doentes com um primeiro episódio de angioedema, com história familiar de HAE ou com baixa resposta à terapêutica de base durante as crises.^[8,10,14]

Na primeira consulta deve ser feita uma colheita pormenorizada da história pessoal e familiar do doente e, registada toda a informação de crises prévias, de forma a auxiliar a indicação de uma possível etiologia.^[25]

Também nesta fase, a investigação referida na secção “Abordagem diagnóstica”, que não é exequível no serviço de urgência, deve ser realizada de forma a abranger os diagnósticos possíveis.^[9]

Para auxiliar a identificação de agentes precipitantes da reação alérgica e, na suspeita de determinados alergénios, pode ser feito um *Prick test* cutâneo, em ambiente controlado, com extratos dos mesmos, que nos dá indicação de existir, ou não, uma reação de hipersensibilidade da Ig-E específica para aquele agente.^[8,13]

Portanto, este contacto é importante para clarificar a etiologia das reações, iniciar terapêutica profilática, identificar potenciais fatores de risco para ocorrência de reações mais severas e, educar o doente e família na patologia: sintomatologia espectável durante a crise, ensinar evicção a potenciais fatores desencadeantes, métodos de atuação perante um episódio e, contactos de emergência.^[2,3,8,13,14]

Nas indicações para evicção, Syue *et al.* sugere que a exposição a alergénios seja evitada em idade pré-escolar, ou prévia, defendendo que, apesar de a tolerância aos principais alergénios se desenvolver nesta fase, é também nela que se registam reações mais severas.^[23] Por outro lado, na revisão de Farbman *et al.*, são apresentados os resultados de um trial de 2015 no qual crianças de alto risco entre 5-11 meses foram aleatoriamente distribuídas por dois grupos - evicção e consumo de amendoim – sendo que, aos 5 anos de idade a prevalência de alergia ao amendoim era significativamente mais alta no grupo com evicção do alergénio. Sugerindo que, em crianças com atopia, a introdução precoce de alergénios pode ser benéfica.^[2]

Conclusão

A doença alérgica é um grupo patológico com grande expressão epidemiológica na atualidade, tendo vindo a crescer exponencialmente nas últimas décadas, principalmente na população infantil, existindo todo o interesse no aprimoramento da sua gestão clínica.

Os alérgenos alimentares foram identificados como os principais fatores envolvidos na anafilaxia. Contudo, no angioedema, esta prevalência é um pouco mais dispersa, acreditando-se que infeções diferentes possam ser os principais implicados.

Para ambas as entidades existe um reforço positivo na realização de um diagnóstico clínico sobreposto à investigação laboratorial: na anafilaxia ainda não é evidente a verdadeira vantagem na informação que dispõem e, no angioedema, esta não se encontra disponível na janela temporal necessária à rápida gestão do doente. Apesar de não existir evidência da utilidade de outros meios complementares, no angioedema a fibroscopia poderá ser necessária para avaliação da extensão do edema na via aérea.

A epinefrina deve ser sempre a primeira linha da terapêutica médica e, apesar da existência de terapêuticas adjuvantes, estas não devem ser usadas como substitutos; realçando-se a necessidade de criação de maior evidência nesta área visto que, muitos estudos mostram ainda a ocorrência do supracitado.

Perante o comprometimento grave da via aérea, evidência consensual revela que a intubação endotraqueal é o único método que garante, com maior segurança, a viabilidade aérea, sendo preferida a sua execução por videolaringoscopia, com o doente vígil. Os outros mecanismos podem ser usados, com utilidade temporária.

A identificação dos fatores de risco para maior severidade clínica são fundamentais quer na previsão de agravamento clínico, de recorrência de sintomas e, portanto na estimativa do tempo de observação; quer na determinação da possibilidade de alta. Independentemente disso, qualquer doente com episódio anafilático e/ou de angioedema deve ficar em observação até resolução dos sintomas.

No momento da alta, a todos os doentes: devem ser prescritos 2 dispositivos de epinefrina e, marcada consulta de imunoalergologia, para estudo da doença longo prazo.

Apesar de toda a evidência atualmente disponível, é ainda necessária a padronização de muitos passos na gestão adequada do doente alérgico, com vantagens para o mesmo e, para os sistemas de saúde: desde a terapêutica médica, tempos de observação e critérios para alta hospitalar, recomendações a dar aquando da alta e, necessidade de seguimento a longo prazo.

Agradecimentos

Ao Dr. Óscar Dias pela oportunidade e dedicação.

Ao Dr. César Silva pelo apoio, disponibilidade e preocupação.

Aos meus pais e irmão pelo apoio incondicional, motivação e, sacrifício. Por sempre me terem permitido aproveitar todas as oportunidades de enriquecer a minha formação e, de ter uma vivência completa durante estes 6 anos.

Aos amigos pelo que são, pela presença e paciência.

Ao Nuno, pelo que significa.

Bibliografia

- [1] Marcus S. Shaker, MD, MSc, *et al.*, (2020). Anaphylaxis: a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.145(4):1082-1123. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.017
- [2] Farbman, K. S., e Michelson, K. A. (2016). Anaphylaxis in children. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(3), 294–297. PMID: 26963947
- [3] Houser, S.M., Weng, C., Liu Y. (2015). A Patient with an Allergy Emergency. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 141(4), 382–385. DOI:10.1001/jamaoto.2015.8
- [4] LoVerde, D., Iweala, O. I., Eginli, A., e Krishnaswamy, G. (2018). Anaphylaxis. *Chest*, 153(2), 528–543. PMID: 28800865
- [5] Dribin, T. E., Michelson, K. A., Monuteaux, M. C., Stack, A. M., Farbman, K. S., Schneider, L. C., e Neuman, M. I. (2019). Identification of children with anaphylaxis at low risk of receiving acute inpatient therapies. *14*(2). PMID: 30730977
- [6] Michelson, K.A. Monuteaux, M.C. e Neuman, M.I. (2016). Variation and Trends in Anaphylaxis Care in United States Children's Hospitals. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 23(5), 623-627. PMID: 26833535
- [7] Gaspar, A., Santos, N., Faria, E., Câmara, R., Rodrigues-Alves, R., Carrapatoso, I., Gomes, E., Pereira, A. M., Carneiro-Leão, L., Morais-Almeida, M., Delgado, L., Pedro, E., e Branco-Ferreira, M. (2019). Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 27(4), 289-307. ISSN: 0871-9721
- [8] Long, B. J., Koyfman, A., e Gottlieb, M. (2019). Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. *The western journal of emergency medicine*, 20(4), 587–600. PMID: 31316698
- [9] Bernstein, J. A., Cremonesi, P., Hoffmann, T. K., e Hollingsworth, J. (2017). Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *International journal of emergency medicine*, 10(1),15. PMID: 28405953
- [10] Memon, R. J. e Tiwari, V. (2020). Angiodema. *StatPearls*, PMID: 30860724
- [11] Huang, F., Chawla, K., Järvinen, K. M., e Nowak-Węgrzyn, A. (2012). Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and

outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(1), 162–168. PMID: 22018905

[12] Bernstein, J. A., e Moellman, J. (2012). Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *International journal of emergency medicine*, 5(1), 39. PMID: 23131076

[13] Huang, S. (2017). Pediatric Angioedema. *Medscape*

[14] Moellman, J. J., Bernstein, J. A., Lindsell, C., Banerji, A., Busse, P. J., Camargo, C. A., Jr, Collins, S. P., Craig, T. J., Lumry, W. R., Nowak, R., Pines, J. M., Raja, A. S., Riedl, M., Ward, M. J., Zuraw, B. L., Diercks, D., Hiestand, B., Campbell, R. L. Schneider, S., Sinert, R., e Society for Academic Emergency Medicine (SAEM). (2014). A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 21(4), 469–484. DOI: 10.1111/acem.12341

[15] Fleming, J. T., Clarck, S., Camargo, C. A., e Rudders, S. A. (2015). Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 3(1), 57-62. PMID: 25577619

[16] Sundquist, B. K., Jose, J., Pauze, D., Pauze, D., Wang, H., e Järvinen, K. M. (2019). Anaphylaxis risk factors for hospitalization and intensive care: A comparison between adults and children in an upstate New York emergency department. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(1), 41–47. PMID: 30582495

[17] Andrew, E., Nehme, Z., Bernard, S., e Smith, K. (2018). Pediatric Anaphylaxis in the Prehospital Setting: Incidence, Characteristics, and Management. *Prehospital Emergency care: official journal of the National Association of EMS Physicians and the Nation Association of State EMS Directs*, 22(4), 445-451. PMID: 29351501

[18] Alqurashi, W., Stiell, I., Chan, K., Neto, G., Alsadoon, A., e Wells, G. (2015). Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 115(3), 217-223.e2. PMID: 26112147

[19] Lee, S., Peterson, A., Lohse, C. M., Hess, E. P. e Campbell, R. L. (2017). Further Evaluation of Factors That May Predict Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 5(5), 1295-1301. PMID: 28888253

- [20] Lee, S., Bellolio, M. F., Hess, E. P., Erwin, P., Murad, M. H., e Campbell, R. L. (2015). Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 3(3), 408-416.e2. PMID: 25680923
- [21] Nowak, R. M., e Macias, C. G. (2014). Anaphylaxis on the other front line: perspectives from the emergency department. *The American journal of Medicine*, 127(1), 34-44. PMID: 24384136
- [22] Burnell, F.J., Keijzers, G. e Smith, P. (2015). Review article: quality of follow-up care for anaphylaxis in the emergency department. *Emergency Medicine Australasia: EMEA*, 27(5), 387-393. PMID: 26315372
- [23] Syue, Y. J., Li, C. J., Chen, W. L., Lee, T. H., Huang, C. C., Yang, M. C., Lin, C. M., Wu, M. H., Chou, C. C., Chang, C. F., e Lin, Y. R. (2019). Significant predictive factors of the severity and outcomes of the first attack of acute angioedema in children. *BMC pediatrics*, 19(1), 423. PMID: 31707983
- [24] Ferrante, G., Scavone, V., Muscia, M. C., Adrignola, E., Corsello, G., Passalacqua, G., e La Grutta, S. (2015). The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis. *The World Allergy Organization journal*, 8(1), 5. PMID: 25674297
- [25] Pedrosa, M., Prieto-García, A., Sala-Cunill, A., Spanish Group for the Study of Bradykinin-Mediated Angioedema (SGBA) e the Spanish Committee of Cutaneous Allergy (CCA). (2014). Management of angioedema without urticaria in the emergency department. *Annals of Medicine*, 46(8), 607-618. PMID: 25580506
- [26] Wong, B. N., e Vadas, P. (2017). Angioedema suppressed by a combination of antihistamine and leukotriene modifier. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 13, 28. PMID: 28616043
- [27] Busse, P. J., e Smith, T. (2017). Histaminergic Angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 37(3), 467-481. PMID: 28687103
- [28] Cicardi, M., Suffritti, C., Perego, F., e Caccia, S. (2016). Novelties in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 26(4), 212-221. PMID: 27470642
- [29] Clark, S., e Camargo, C. A. (2006). Emergency treatment and prevention of insect-stinging anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 6(4), 279-283. PMID: 16825869

- [30] Depetri, F., Tedeschi, A., e Cugno, M. (2019). Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *European Journal of Internal Medicine*, 59, 8-13. PMID: 30220453
- [31] Tarbox J.A., Bansal A., e Peiris A.N. (2018). Angioedema. *JAMA*, 319(19). DOI: 10.1001/jama.2018.4860
- [32] Bentsianov, B.L., Parhiscar, A., Azer, M., e Har-El, G. (2000) The role of fiberoptic nasopharyngoscopy in the management of the acute airway in angioneurotic edema. *The Laryngoscope*, 110(12), 2016-2019. PMID: 11129012
- [33] Kaddoum, R. N., Ahmed, Z., D'Augsutine, A. A., e Zestos, M. M. (2011). Guidelines for elective pediatric fiberoptic intubation. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (47), 2364. PMID: 21304458
- [34] Ishoo, E., Shah, U. K., Grillone, G. A., Stram, J. R. e Fuleiham, N. S. (1999). Predicting airway risk in angioedema: Staging system based on presentation. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 121(3), 263-268. PMID:10471868